Anti-inflamatorios no esteroides y sus acciones sobre la función mitocondrial

PEDRO A. REYES,*
EDMUNDO CHAVEZ,
HECTOR A. GIL y
CONCEPCION BRAVO

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son la base de la terapéutica de las enfermedades reumáticas y se usan ampliamente en muchas otras condiciones en Medicina. Es predecible que sus indicaciones se diversifiquen aún más y, por tanto, que haya un numeroso grupo de individuos expuestos a los efectos de estas drogas, cuyas propiedades no son del todo conocidas.

Trabajo de ingreso del doctor Pedro A. Reyes, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 29 de agosto de 1984.

*Académico numerario.

Edmundo Chávez, Héctor A. Gil y Concepción Bravo. Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Los AINE en uso son derivados de ácidos orgánicos débiles, ácido carboxílico y enólico. Fig. 1. Su acción antiinflamatoria fue atribuida a una propiedad común, la inhibición del ciclo oxigenasa, enzima central en la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos.[1] Estos prostanoides, derivados de un ácido graso esencial no saturado de 20 C, el ácido araquidónico, que es componente normal de las membranas celulares, son ubicuos y funcionan como "hormonas locales" en su sitio de síntesis. Algunas de sus acciones, en extremo diversas, son importantes en la patogenia de la inflamación. Sin embargo, los AINE tienen efectos no explicables solo por su acción inhibitoria sobre ciclooxigenasa sino por acciones independientes del metabolismo del ácido araquidónico. Son esos efectos, menos estudiados, los que motivaron este trabajo que examina la acción del AINE sobre las mitocondrias aisladas y las acciones de ionóforo y protonóforo de uno de ellos, el Diflunisal (5-(2,4-difluorofenil) ácido salicílico) que ha mostrado características tales que permiten usarlo como prototipo de nuestros estudios.

Material y métodos

Se obtuvieron mitocondrias cardíacas de perros normales centrifugando un homogenizado del corazón en un medio que contiene Sacarosa 250 mM y EDTA 1 mM a pH 7.3.[2] Se cuantificó proteína total con el método de Lowry.[3]

El consumo de oxígeno se midió con un electrodo de Clark en un medio que contiene succinato 10 mM ó malato-glutamato 10 mM. fosfato 10 mM y cloruro de potasio 120 mM, a pH 7.3. ajustado usando tris-base.[4]

La actividad de ATPasa se determinó en relación a la cantidad de fosfato inorgánico liberado de ATP de acuerdo al método de Summer.[5] Se analizó también la salida de ^{+}H de las mitocondrias durante la hidrólisis de ATP. La capacidad de las mitocondrias para funcionar como osmómetro se estudió en un medio isotónico midiendo los cambios en densidad óptica de una suspensión de mitocondrias.[6]

Las mitocondrias fueron cargadas con calcio incubándolas en un medio con succinato 10 mM, fosfato de potasio 10 mM, cloruro de potasio 100 mM y cloruro de calcio 300 uM (^{45}Ca, aproximadamente a 200 000 rpm); el pH de la mezcla de incubación era de 8.0 y se midió el calcio intramitrocondrial usando filtración en Millipore.[7]

La incorporación de bromuro de etidio se midió de acuerdo a la técnica de Peña.[8] El paso de calcio inducido por Diflunisal a través de una fase hidrofóbica se estudió como se describe en los resultados. El pK se determinó en un potenciometro.[9,10] Se hizo un análisis del espectro de fluorescencia del Diflunisal en un espectrofotometro (aminco Spectrofluorometer modelo SPF-500) en solución alcohólica.

Resultados

Efecto sobre el consumo de oxígeno por las mitocondrias.

En condiciones de reposo las mitocondrias no consumen 0_2 en forma notable, al añadir ADP se estimula el consumo de 0_2 por activación de la síntesis de ATP. La fase basal se denomina estado mitocondrial 4 y la fase sintética estado 3, en éste ocurre transporte de electrones y consumo de 0_2.

En presencia de AINE hay inhibición del paso de estado 4 a estado 3, o bien hay estímulo de la respiración y aceleración del consumo de 0_2. Estos efectos dependen de la dosis en el caso de algunos AINE. Así tenemos un efecto inhibitorio con salicilato de Sodio, indometacina y la prodroga Sulindac a baja concentración y un efecto estimulador del consumo de 0_2 en presencia de AINE que varía entre 54 y 226 por ciento, obtenido con Sulindac a concentración dos veces mayor que la inhibitoria, con pirprofen, con Butazolidina y Diflunisal respectivamente, mientras la estimulación se encuentra entre esas cifras al usar Diclofenac. Cuadros 1 y 2.

Los efectos dependientes de dosis se estudiaron en el caso de Diflunisal.

Cuando se añade Diflunisal a mitocondrias acopladas, se modifica la velocidad de respiración. El experimento ilustrado a la Fig. 2B indica que añadir Diflunisal 200 uM hay estimulación del consumo de oxígeno cuando se usa malato-glutamato como sustrado oxidativo; sin embargo, si se incrementa la concentración de Diflunisal a 600 uM se evita la estimulación respiratoria, incluso se inhibe la respuesta a ADP. fig. 2C. Esto se observó también usando succinato como sustrato en vez de malato (datos que no se ilustran).

Para establecer la concentración apropiada que logre estímulo en la velocidad respiratoria, se probaron diferentes concentraciones de la droga. En la fig. 3 se observa una curva dosis respuesta con concentración de Diflunisal entre 25 y 200 uM. Hay un incremento en la velocidad respiratoria con efecto máximo a 200 uM, sin embargo, concentraciones superiores disminuyen el efecto, como sucede al añadir 300 ó 600 uM.

Acciones sobre la actividad enzimática de ATPasa.

La hidrólisis de ATP en la mitocondria depende de un complejo proteico enzimático adosado a la cara interna de la membrana. La actividad de la enzima aumenta en presencia de AINE sobre los valores observados en mitocondrias en reposo. Los efectos de AINE son similares a los que produce el Dinitrofeno, este es un desacoplante clásico de la fosforilación oxidativa y estimula la actividad de ATPasa 10 veces sobre el valor observado en reposo. Cuadro 3. Los AINE estimulan también la enzima, aunque en grado menor.

El Diflunisal es el más activo de los AINE que se estudiaron. El efecto de Diflunisal sobre la hidrólisis enzimática de ATP se analiza en la fig. 4, ésta droga aumenta la actividad de ATPasa a todas concentraciones probadas; sin embargo, el efecto estimulatorio máximo ocurre entre 100 a 200 uM. Se investigó también el efecto de modificar la concentración de protones en el medio de incubación. El experimento ilustrado en la fig. 5 muestra que la estimulación de ATPasa es óptima con un pH de 8.0.

Cuadro 1

Anti inflamatorios no esteroides y función mitocondrial Inhibición de la respiración mitocondrial estimulada por ADP.			
Adición		Control respiratorio Estado 3/ Estado 4	Porcentaje de Inhibición
Control		4.4	-
Salicilato de na	36 mM	2.1	52
Control		8.5	-
Indometacina	300 uM	1.0	88
Indometacina	1 mM	1.7	80
Control		2.2	-
Sulindac	1.5 mM	1.2	45
Sulindac	2.2 mM	2.2	0

Cuadro 2

Anti inflamatorios no esteroides y función mitocondrial Estimulación del estado mitocondrial 4			
Adiciones		Velocidad respiratoria nA O. Min. mg	Porcentaje de estimulación
Control		707	100
Diflunisal	100 uM	228	226
Butazolidina	6 mN	228	226
Diclofenac	0.75	216	209
Pirprofen	6 mM	108	54
Sulindac	3 mM	108	54

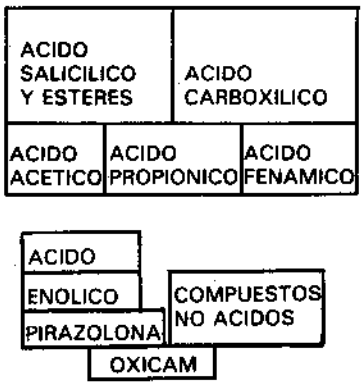

Fig. 1. Origen químico de los antiinflamatorios no esteroides.

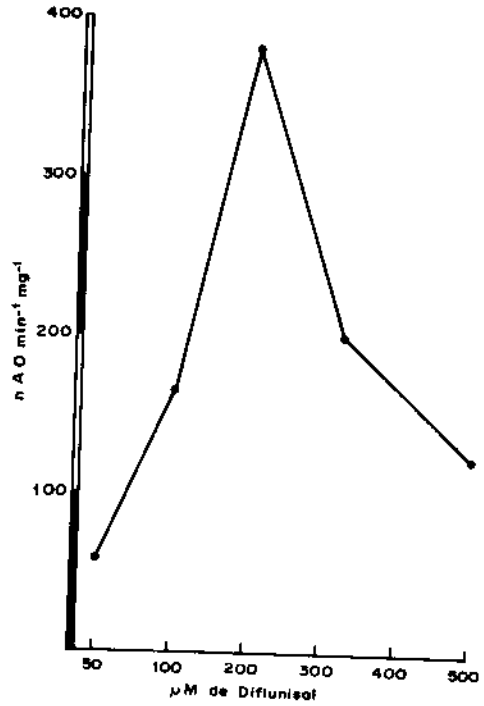

Fig. 3. Influencia de diferentes concentraciones de Diflunisal en la reacción de consumo de oxígeno. Mitocondrias aisladas de corazón canino (2 mg) incubadas en un medio al que se añade diferentes concentraciones de Diflunisal. Volumen 3 ml. T 22°.

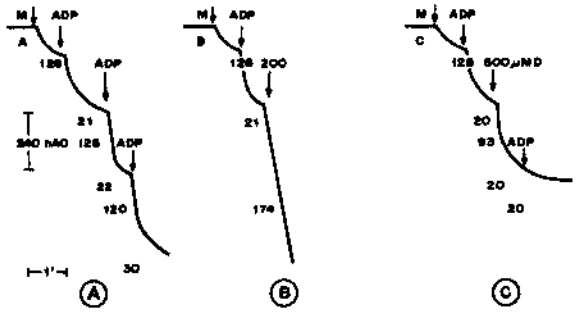

Fig. 2. Efecto del Diflunisal sobre el consumo de oxígeno. Se añadieron 2 mg de mitocondrias (proteína) al medio descrito en Métodos. En el sitio indicado por las flechas se añadieron 260 uM de ADP o las concentraciones de Diflunisal (D). Los números laterales indican los nanoatomos de oxigeno por minuto por miligramo de proteína. Volumen final 3 ml, temperatura 22°

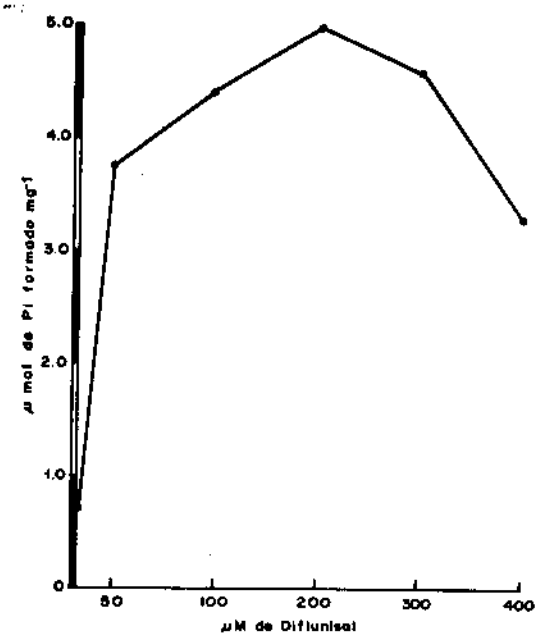

Fig. 4. Estimulación de la actividad de ATPasa por Diflunisal. Se incubaron mitocondrias (2 mg) a 35° en un medio que tiene KCL 90 mM, tris-HCL 7.5 mM pH 7.3., ATP 8 mM y las cantidades indicadas de Diflunisal, por un periodo de 10 min. La reacción detenida con ácido tricloroacético fue examinada determinando fosfato inorgánico en el sobrenadante.

Cuadro 3

Anti inflamatorios no esteroides y función mitocondrial Efectos sobre la actividad de ATPasa basal y estimulada por DNP			
Adiciones		Actividad Basal	De la ATPasa Estimulada DNP 100 uM (umolas de P liberadas/mg proteína)
Control		0.4	4.0
Diflunisal	100 uM	2.9	3.7
Sulindac	1.5 mM	2.8	
Salicilato Na	36 mM	0.66	2.8
Butazolidina	6 mM	1.3	2.7
Diclofenac	0.75 mM	1.3	0.36
Indometacina	300 uM	1.05	2.3
Pirprofen	7.5 mM	1.0	2.2
Naproxen	3 mM	0.5	1.45

Hinchamiento mitocondrial inducido por AINE.

La membrana semipermeable de las mitocondrias hace de estos organelos osmómetros naturales. En un medio isotónico donde existen aniones, la acción de los AINE sobre la membrana permite el ingreso de agua y el aumento de volúmen mitocondrial, así los AINE son capaces de modificar la membrana y producir hinchamiento mitocondrial *in vitro*. Cuadro 4.

Efecto protonóforo del Diflunisal.

Es bien sabido que un desacoplante clásico induce liberación de cationes de la mitocondria, el experimento de la fig. 6 muestra que el Diflunisal se comporta como desacoplante al añadir 200 uM de la droga a mitocondrias cargadas con calcio. Este efecto puede explicarse en base a cambios en la gradiente de protones a través de la membrana con conservación de energía, explicación que confirma el experimento de la fig. 7, que muestra que el Diflunisal produce un cortocircuito protónico. Al activar la ATPasa, la hidrólisis de ATP genera H^+ que salen de la mitocondria, como se observa en el control. Si el experimento se hace en presencia de oligomicina se bloquea el canal de H^+ en el complejo enzimático ATPasa, como se observa en el experimento; el Diflunisal al reciclar e introducir de nueva cuenta H^+ en la mitocondria reduce la cantidad de protones en el medio. Al establecer un cortocircuito de protones a través de la fase no acuosa de la membrana inducido por un desacoplante hay un colapso del potencial de membrana; al añadir Diflunisal a mitocondrias que oxidaban succinato se produjo una disminución del $\Delta\psi$ 191 a 171 mV. Cuadro 5.

Cuadro 4

Anti inflamatorios no esteroides y función mitocondrial Hinchamiento mitocondrial inducido por concentración 36 nM	
Compuestos	Cambio en D.O./Min.
Naproxen sódico	0.63
Naproxen	0.60
Sulindac	0.47
Salicilato de sodio	0.38
Pirprofen	0.22
Indometacina	0.09
Ac. Acetilsalicilico	0.05
Butazolidina	0

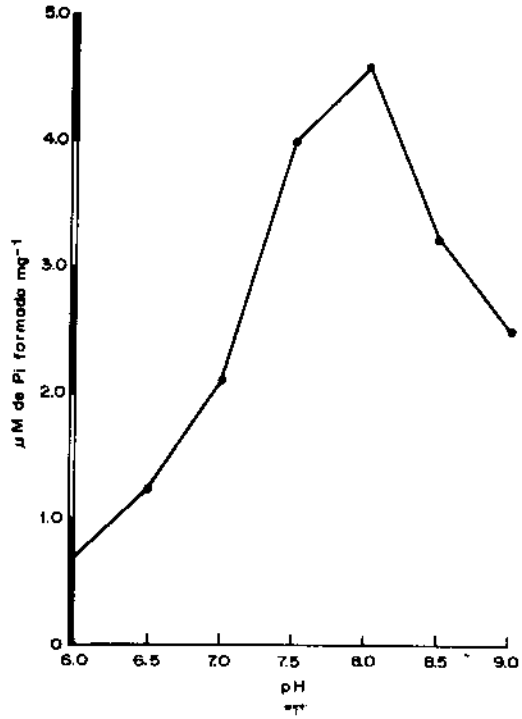

Fig. 5. Efecto de la concentración de protones sobre la estimulación de la ATPasa por Diflunisal. Se incubaron mitocondrias -(2-mg) en condiciones similares a las de la Fig. 3, excepto que el pH se ajustó con N-2- hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfonico-tris (pH 6 y 6.5); con tris-HCl. (pH 7-8) y con borato de potasio (pH 8.5 y 9).

Cuadro 5

Antiinflamatorios no esteroides y Función mitocondrial Disminución de potencial de membrana inducido por diflunisal	
uM Diflunisal	Potencial de Membrana -MV
--	191
25	192
50	187
100	185
200	178
400	171

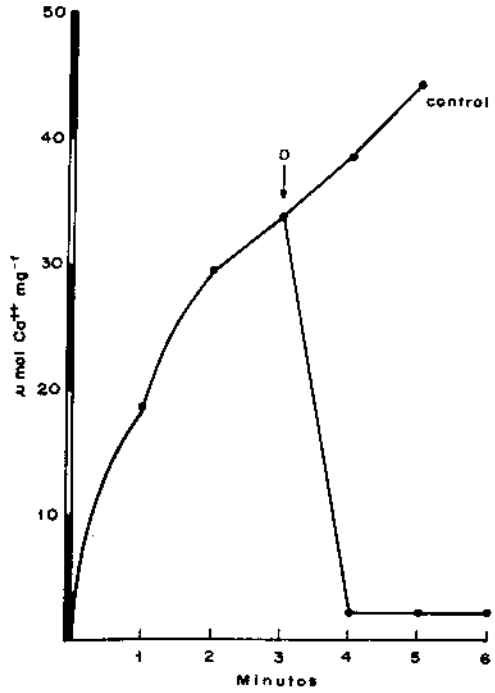

Fig. 6. Liberación de calcio intramitocondrial inducida por Diflunisal. Se incubaron mitocondrias (5 mg) a 0° en 5 ml. de la mezcla indicada en Métodos. A los tiempos indicados una alícuota de 0.5 ml del medio se pasó por filtro Millipore (0.45 um), que después de lavado se transfirió a un recipiente y se midió radioactividad retenida. En el punto indicado se añadió Diflunisal 200 uM.

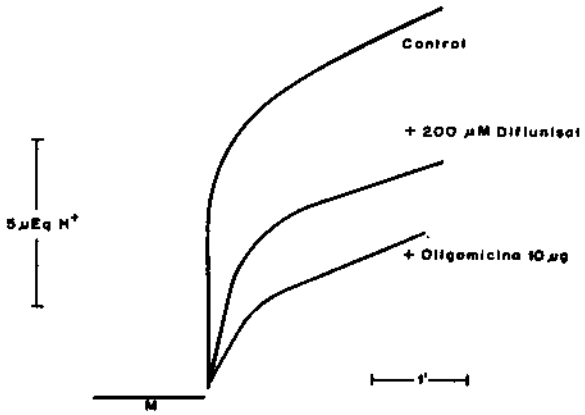

Fig. 7. El efecto del Diflunisal en la salida de protones por actividad de ATPasa. A 5 ml del medio (Métodos) se añadieron mitocondrias (10 mg). Las concentraciones indicadas de Diflunisal y Oligomicina se añadieron al medio. Temperatura 22°.

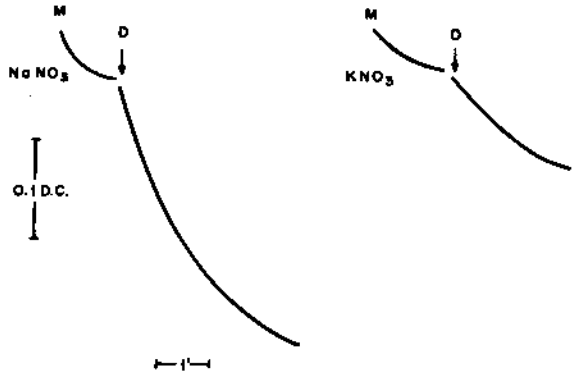

Fig. 8. Hinchamiento mitocondrial inducido por Diflunisal. A 2 mg de mitocondrias —M— en un medio que contiene nitrato sódico o potasio 120 mM, tris-HCL 10 mM pH 8.0 y 10 ug de rotenona, se añadió Diflunisal 200 uM. Temperatura 25°.

El hecho de que el Diflunisal tiene capacidad para transferir protones a través de la membrana se refuerza con el experimento de la fig. 8; este muestra que el Diflunisal induce hinchamiento mitocondrial independiente de energía en un medio isotónico de nitrato de sodio o cloruro de amonio a través de mecanismos que implican translocación de protones en la membrana.

Efecto de ionóforo del Diflunisal

La molécula de Diflunisal tiene dos formas de ionizarse, tiene un pK_1 a pH 2.6 y un pK_2 a pH 10.5, pues en la molécula existen grupos carboxilo y fenilo con capacidad de ionización diferente. Estas características estructurales confieren al Diflunisal la propiedad de funcionar como un anión hidrofóbico, por tanto hay la posibilidad de que forme complejos neutros con cationes en soluciones no acuosas. El Diflunisal transloca calcio de un medio a una fase hidrofóbica toluenobutano con notable efectividad. (Chávez E. en preparación). Por otro lado, es importante señalar una característica de esta droga, su propiedad de ser fluorescente, con una excitación máxima a 330 nm y emisión a 460 nm de longitud de onda.

Discusión

Los resultados experimentales indican que los AINE tienen efectos biológicos que no son dependientes de su capacidad inhibitoria sobre las enzimas oxidantes de la biosíntesis de prostanoides, sino producto de acciones directas sobre la membrana de mitocondrias y sus enzimas que participan en la respiración celular y en la generación de energía. Estas acciones ocurren a concentraciones molares comparables a las que se obtienen *in vivo* con las dosis usadas en terapéutica, y si bien no es posible extrapolar los resultados experimentales *in vitro* a la situación que existe *in vivo*, debe mencionarse que el hinchamiento de las mitocondrias es el sustrato patológico del síndrome de Reye, una condición casi siempre fatal donde hay falla hepática y del sistema nervioso central, y que se ha asociado al uso del AINE.[11] Es preciso también recordar que entre los efectos indeseables de los AINE se cuentan la elevación de amido trasferasas hepáticas y que la hepatopatía inducida por AINE puede ser clínicamente manifiesta en enfermos con procesos inflamatorios como fiebre reumática activa o lupus eritematoso cuando son tratados con AINE.[12,13] Sin embargo, el trabajo experimental comunicado no fué diseñado para buscar ninguna correlación clínica.

Después de un estudio preliminar se decidió usar como AINE prototipo Diflunisal, una droga de amplio uso como antiálgico y antiinflamatorio.

Los resultados experimentales indican que el Diflunisal es un desacoplante de la fosforilación oxidativa. Afirmación que es concordante con la definición de los desacopladores de la fosforilación oxidativa como moléculas que tienen propiedades protonofóricas porque pueden disociar un protón en su estado sin carga y tomarlo en estado con carga.

Los desacoplantes clásicos de la fosforilación oxidativa cuyo ejemplo típico es el 2,4-dinitrofenol desconectan la unión entre las reacciones de transferencia de electrones y la síntesis de ATP con liberación del control respiratorio a través de equilibrar un gradiente protónico; esto resulta en un cortocircuito de la corriente de protones a través del medio hidrofóbico de la membrana mitocondrial.[14] Esta conducta se explica al considerarse que los desacoplantes tienen un forma aniónica soluble al lípido así como una forma liposoluble protonada que les permite acarrear hidrogeniones a través de la membrana.[15] El Diflunisal mostró todas esas características. Además, su capacidad protonofórica del Diflunisal se apoya, indirectamente, en el hecho de que induce acumulo de sodio en las mitocondrias por un mecanismo que involucra intercambio de Na^+/H^+; y directamente al mostrar que el Diflunisal induce la salida de protones durante la hidrólisis de ATP

Es bien conocido que el ácido salicílico en concentraciones que van de 1 a 5 mM es un desacoplante de las reacciones mitocondriales; el Diflunisal funciona como tal a concentraciones notablemente menores que el salicilato.[16] Esta mejor acción desacoplante puede ser debida a su hidrofobicidad, ya que el Diflunisal posee una mayor área alquílica que el salicilato, debido a un anillo fenil en posición cinco sobre la molécula madre de salicilato. Este grupo fenil tiene ligados dos átomos de fluor en posiciones 2,4, que inducen una disminución de la densidad de electrones en los átomos de oxígeno localizados en el anillo salicílico y facilitan la disociación de protones.

Finalmente, es importante señalar otras propiedades de este desacoplante, que derivan de su capacidad para funcionar como un anión hidrofóbico. Entre esas es notable su capacidad para acarrear iones de calcio en una fase hidrofóbica de tolueno-butanol.

En resumen las acciones de los AINE en general, y del Diflunisal sobre las propiedades de la membrana de mitocondrias son claramente demostradas, y no son explicables por la bien conocida capacidad de estas drogas para inhibir al metabolismo de prostanoides.

Es posible que algunos efectos *in vivo* de esta clase de fármacos de amplio uso, en especial efectos tóxicos, sean debidos a la acción vigorosa de estos compuestos sobre las funciones de las mitocondrias.

REFERENCIAS

1. SIMON L.S. y MILLS J.A.: *Non-steroidal antiinflammatory drugs.* N. Eng. J. Med. 1980; *302*:1179, 1237.
2. SCHNEIDER, W.C. y HOGEBOOM G.N.: *Intracellular distribution of enzymes, V. Further studies on the distribution of cytochrome C in rat liver homogenates.* J. Biol, Chem. 1950; *183*:123.
3. LOWRY O.H.; ROSENBROUGH, N.J.; FAN A.L. y RANDALL, R.J.: *Protein measurement with the Phenol reagent.* J. Biol. Chem. 1951; *193*:265.
4. CHAVEZ E.: comunicación personal.
5. SUMMER J.B.: *A method for the colorimetric determination of phosphorus.* Science 1944; *100*:413.
6. MYRON D.R. y CONELLY J.L.: *The morphology of the swelling process in rat liver mitochondria.* J. Cell. Biol. 1971; *48*:291.
7. BRAND M.D. y LEHNINGER A.L.: *H^+/ATP ratio during ATP hydrolysis by mitochondria: modification of the chemiosmotic theory.* Proc. Natl. Acad. Sci. 1977; *74*:1955.
8. PEÑA A.; CHAVEZ E.; CARABEZ A. y TUENA DE GOMEZ-POURU, M.: *The metabolic efects and uptake of Ethidium bromide by rat liver mitochondria.* Arch Biochem. 1977; *180*:522.
9. BODUSKY, O.: *Foundations of chemical analysis. Ellis Horwood.* West Sussex, Chichester, Ed. 1979 pag. 125.
10. JENKINS J.: *Quantitative pharmacentical chemistry.* 7ª Ed. New York, McGraw-Hill. 1979, pag. 115.
11. PARTIN J.C.; BOVE K.; PARTIN J.S. y SCHUBERT W.K.: En: Crocker, J.F. ed. Reye's syndrome, Vol. 2. J.F. Crocker Ed. Grunne Stratton. New York 197 p 217.
12. KWAN-SA YOU: *Salicylate and mitochondrial injury in Reye's syndrome.* Science. 1983; *221*:163.
13. PAULUS H.E. y FURST D.E.: Aspirin and non steroidal anti- inflammatory drugs. En: McCarty, D. J. Arthritis and allied conditions. 9ª edición. Lea Febiger. Filadelfia, 1979, pag. 331.
14. MCDOUGALL P.; MARKHAM A.; CAMERON, y SWEETMAN, A.J.: *The mechanism of inhibition of mitochondrial oxidative phosphorylation by the non steroidal anti-inflammatory agent Diflunisal.* Biochem. Pharmac. 1983; *32*:2595.
15. MITCHELL, P.: *Vectorial chemistory and the molecular mechanics of chemiosmotic coupling: power transmission by proticity.* Biochem. Soc. Transactions. 1976; *4*:399.
16. JEFFREY, S. W. y SMITH M.J.H.: *Some effects of salicylate on mitochondria from rat liver.* Biochem. J. 1959; *72*:462.

COMENTARIO OFICIAL

ENRIQUE PIÑA-GARZA*

El Dr. Pedro A. Reyes por méritos propios ha sido aceptado en el seno de la Academia Nacional de Medicina, agradezco a la mesa directiva de nuestra Corporación la oportunidad de comentar su trabajo de ingreso.

Se trata de un trabajo producto de una colaboración afortunada entre un investigador de ciencias básicas con inquietudes clínicas, el Dr. Edmundo Chávez Cossío, y un investigador clínico con inquietudes básicas, el Dr. Reyes, ambos trabajando en una de las instituciones con más prestigio en nuestro país, el Instituto Nacional de Cardiología, "Dr. Ignacio Chávez". Es un trabajo completo, bien resuelto desde el punto de vista experimental, sin objeciones de fondo, donde se demuestra congruentemente un conjunto de efectos del Diflunisal sobre el funcionamiento mitocondrial. Antójaseme un trabajo para ser ampliamente discutido por expertos en función mitocondrial. No insistiré más en su contenido. Preferiría hacer énfasis en las motivaciones científicas que llevaron a realizar el detallado trabajo y en las espectativas alcanzables de continuar con este tipo de esfuerzos.

Como sucede con frecuencia en un individuo inconforme, la insatisfacción ante una explicación plena de autoridad, pero incompleta, dió pábulo a buscar otras alternativas y a discutir los primeros experimentos. Los antiinflamatorios no esteroides han de tener acciones biológicas diferentes de las que afectan la biosíntesis de las prostaglandinas y los tromboxanos. A ello siguió la búsqueda en la literatura científica, la receptividad de un investigador básico en oir opiniones, intercambiar ideas, sumar voluntades, realizar esfuerzos por compartir un lenguaje, y al final, el éxito, modesto si se quiere, pero dignificado por el silencio del laboratorio y el trabajo cotidiano, donde lo que se presenta es una fracción mínima de todo lo que se realizó: los antiinflamatorios no esteroides además de actuar sobre la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos afectan el funcionamiento mitocondrial.

Pero apenas se han dado los pasos iniciales de una caminata que quiero ver larga y productiva. El saber más sobre los antiinflamatorios no esteroides, usados ampliamente como antiinflamatorios y también como analgésicos, no se circunscribe al gusto por saber más, tiene aplicación en medicina. El compromiso voluntariamente adquirido por el Dr. Reyes le obliga moralmente a continuar su trabajo y a buscar los eslabones faltantes para que en el futuro nos indique el por qué en determinados individuos susceptibles el Diflunisal altera la función mitocondrial. ¿Se podrá prevenir este tipo de efectos indeseables que pueden llevar hasta la muerte de tales pacientes? ¿Hay manera de evitar la alteración de la función mitocondrial en los enfermos particularmente susceptibles? ¿Se pueden diseñar nuevas drogas antiinflamatorias que no afecten la función mitocondrial? y estas son sólo algunas de las preguntas obvias.

Felicito al Dr. Reyes y al Dr. Chávez por el trabajo que el primero nos acaba de presentar, les invito a que continúen en este tema que se vislumbra prometedor. Lo hecho queda como muestra de lo que se puede hacer con el trabajo multidisciplinario en una institución con recursos y con tradición científica. Quede como un ejemplo a seguir, y reciba una cordial bienvenidad a nuestra corporación.

*Académico numerario.

FRANCISCO ORTEGA DEL VILLAR
(1822 — 1886)

Médico, nació y murió en la ciudad de México en el seno de una familia de ilustre abolengo literario y artístico, pues su padre, también Francisco Ortega fue distinguido literato y hábil versificador en cuya casa se había formado un centro literario al que concurrían los más distinguidos escritores de la época. Ingresó en la Facultad de Medicina en 1838, donde sustentó reñido concurso para obtener la plaza de ayudante de la cátedra de operaciones en contra de Rafael Lucio, compañero suyo que perdió la oposición y que más tarde se casaría con la hermana de Ortega. Obtuvo su título de médico cirujano en septiembre de 1842, y a partir de este momento inició su carrera docente en la Escuela de Medicina siendo profesor agregado de química, posteriormente interino de anatomía y de fisiología hasta que en 1849 ganó por concurso la cátedra de anatomía. En 1864 fue uno de los fundadores de la actual Academia de Medicina de la que fue designado Presidente en 1873. Director de la Escuela de Medicina en 1874, donde hizo notables mejoras, entre ellas la instalación de laboratorios y anfiteatros. También reformó el número de asignaturas incluyendo la histología entre los estudios de base. Escribió muy poco; lo más notable se refiere a la ligadura de la arteria ilíaca externa en un caso de aneurisma y fue importante su teoría sobre la función del nervio intermediario de Wrisberg al que asignó sensibilidad gustativa apoyado en pruebas experimentales y hechos anatómicos, y que no obstante lo rebatida que fue por sus contemporáneos de México, posteriormente pudo comprobarse en parte por investigadores extranjeros.